



## **ANTIBIOTICA: WONDERMIDDEL OF TOTAL LOSS**

**ANNELIES VERBON**

---



**ANTIBIOTICA:**

**WONDERMIDDEL OF TOTAL LOSS**

Oplage 850  
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam  
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag  
Drukwerk Océ-Nederland B.V., Rotterdam

ISBN 978-94-914-6206-1

© Annelies Verbon, oratiereeks Erasmus MC  
21 september 2012

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

**ANTIBIOTICA:  
WONDERMIDDEL OF TOTAL LOSS**

**REDE**

In verkorte vorm uitgesproken  
ter gelegenheid van het aanvaarden  
van het ambt van bijzonder hoogleraar  
met als leeropdracht Inwendige geneeskunde  
in het bijzonder infectieziekten  
aan het Erasmus MC, faculteit van de  
Erasmus Universiteit Rotterdam  
op 21 september 2012

door

**ANNELIES VERBON**



*Mijnheer de Rector Magnificus, Mijnheer de Decaan, Leden van het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit, Leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus Medisch Centrum, Leden van het Bestuur van de Vereniging Trust Fonds Erasmus Universiteit Rotterdam, zeer gewaardeerde familie, vrienden, collegae en andere toehoorders,*

## **Inleiding**

**I**n de literatuur is geneeskunde een terugkerend onderwerp dat vele schrijvers en lezers boeit en blijft boeien. Hoewel de schrijver van een wonderkind of total loss, waaraan de titel van deze openbare les is ontleend, geen arts en als hoofdpersoon in zijn oeuvre heeft (maar wel hoogleraren), is er in de Nederlandse literatuur voldoende te vinden. Naast meer of minder realistische hedendaagse beschrijvingen van het leven als coassistent of lijfarts, is o.a. door Couperus en Vestdijk beeldend de ontwikkeling van onzekere beginnend waarnemend arts naar alwetende dokter beschreven. Veel is ook geschreven over een schijnbaar alwetende dokter, de surgeon general Dr. William H Stewart die in 1968 verklaarde “it is time to close the book on infectious diseases”. Deze zin is heel veel geciteerd, hoewel Dr. Stewart zelf zegt dat hij zich niet kan herinneren deze woorden te hebben uitgesproken en het citaat ook nergens terug te vinden is. In 1978, sprak een van de wereld autoriteiten op het gebied van infectieziekten Dr. Petersdorf, uit dat, “Even with my great personal loyalty to Infectious Disease, I cannot conceive of the need for 309 more graduating trainees in infectious disease... unless they spend their time culturing each other”

Het leek er inderdaad even op dat bestrijding van infectieziekten gezien zou kunnen worden als een van de grote succesverhalen van de huidige moderne geneeskunde. Immers in de voorbije eeuwen is inzicht in infectieziekten sterk toegenomen en ziekte en sterfte dramatisch afgenomen. Speciale nederzettingen voor patiënten met lepra, uitgestoten uit de gemeenschap, bestaan niet meer en dit geldt ook voor



Figuur 1: Voorbeeld van tuberculose sanatorium ([www.google.com](http://www.google.com))

de vele sanatoria voor tuberculose. Afgebeeld ziet u de eerste doorzonwoning met luchtverversing van voormalig tuberculose sanatorium Zonnestraal in Hilversum. Door het inzicht dat zowel lepra als tuberculose worden veroorzaakt door mycobacteriën, is het mogelijk patiënten met antibiotica te behandelen i.p.v. ze langdurig uit de maatschappij te zetten. Een ander voorbeeld is de zwarte dood, zoals de pest werd genoemd die in 1665-1666, 75.000-100.000 mensen in de stad Londen het leven kostte. Met adequate antibiotica komt de ziekte in die vorm vrijwel nooit meer voor. In 1975 werd de eliminatie van pokken een feit door de in 1778 door Edward Jenner ontdekte methode van vaccinatie. Tot de ontdekking van sulfapreparaten als behandeling kwam syfilis bij 10% van de wereldbevolking voor. Voorwaar een succesverhaal, met de kanttekening dat de situatie in Westerse landen verschilt van die in ontwikkelingslanden waar infectieziekten nog steeds een belangrijke doodsoorzaak is. De tot ons beschikking staande middelen als vaccinaties, antibiotische behandeling, maar ook geavanceerde diagnostische technieken zijn niet overal in de wereld beschikbaar.

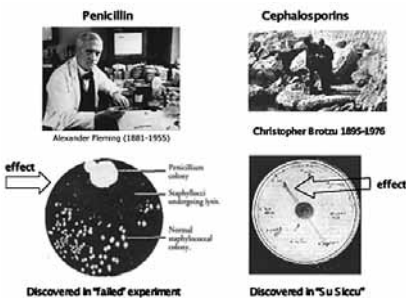
Na de overmoedige woorden in 1968 van de surgeon general is duidelijk geworden dat de strijd tegen infectieziekten nog geen gelopen koers is. Het feit dat ik hier sta als kersverse hoogleraar Inwendige Geneeskunde, in het bijzonder de Infectieziekten illustreert dit natuurlijk, maar er zijn mogelijk sterkere argumenten. Zowel in vaktijdschriften als in kranten is infectieziekten een gewild en veel voorkomend onderwerp. U heeft allen kunnen lezen over SARS, de vogelgriep, maar ook van uitbraken van *E.coli* in taugé en komkommers vorig jaar in Duitsland. Daarnaast wordt duidelijk dat de bacteriën de strijd aangaan en ongevoeliger worden voor de antibiotica die we tot onze beschikking hebben. Dit wordt tegenwoordig ook als nieuws in kranten en op televisie gebracht. Deze openbare les zou ik u graag willen laten zien hoe groot het probleem van antibiotica resistentie is en wat mogelijkheden voor de mens zijn om als winnaar uit de strijd te komen.



# Antibiotica resistentie

Vaak denken we dat wij in de huidige tijd aan de basis staan van grote ontdekkingen met nieuwe technieken, nieuwe inzichten en ons grote voordeel t.o.v. de oudere wetenschap. De basis is gelegd en we bouwen daarop vol zelfvertrouwen verder. Dat zelfvertrouwen is soms zo groot dat we literatuur ouder dan 10 jaar afdoen als oud en niet meer relevant. Tijdens mijn promotie onderzoek, naar nieuwe diagnostische testen voor tuberculose, hield mijn co-promotor Arend Kolk mij voor dat ook zeer oude artikelen over tuberculose vaak al beschreven wat wij met nieuwe technieken probeerden aan te tonen. Dit klopte zeer vaak, dit nam niet weg dat ik, en ook andere onderzoekers, toch opnieuw bewezen wat al verondersteld of beschreven was. Ook van bacteriële resistentie nemen wij aan dat dit iets van de laatste tijd is. Dit wordt echter weersproken door enkele onderzoeken waarbij veel moeite is gedaan uit diepere lagen van de aarde, 30.000 jaar oude permafrost, bacterieel DNA te analyseren. Hierbij werden genen gevonden die coderen voor resistentie tegen verschillende antibiotica zoals Beta-lactam antibiotica, tetracyclines en glycopeptides. Structuur en functie van het gen dat codeert voor resistentie tegen vancomycine toont aan dat het vrijwel gelijk is aan het huidige gen voor resistentie. Dit roept vragen op. 1. Hoe komt het dat er toen al resistentie was in afwezigheid van antibiotica en 2. Waarom is resistentie niet al vanaf het begin van gebruik van antibiotica een probleem geweest.

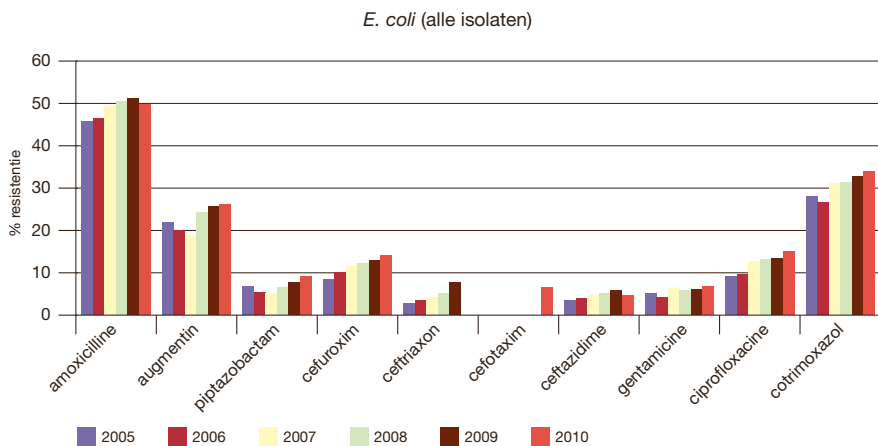
Het antwoord op de vraag of er in de oudheid al resistentie voor antibiotica was ligt in het feit dat het merendeel van de door ons gebruikte antibiotica afkomstig is uit de natuur. Het bekendste voorbeeld is penicilline dat na een mislukt experiment in het lab van Fleming uit schimmels geïsoleerd werd. Ook bijv. streptomycine is uit schimmels afkomstig. Het werkzame bestanddeel van Cephalosporines is afkomstig uit zeewater (met "Su Siccu" wordt een deel van de middellandse zee bedoeld).



Figuur 2: Ontdekkers van penicilline en cephalosporines en een voorbeeld van remming van groei van een bacterie.

Er is dus waarschijnlijk al tienduizenden jaren contact tussen verschillende micro-organismen en deze antibiotica. Dit heeft geleid tot aanwezigheid van een overlevingsmechanisme in het micro-organisme, opgeslagen in het DNA. Het antwoord op de vraag waarom antibiotica resistentie nu pas een probleem is komt zo snel naar voren. Heden ten dage gebruiken wij heel veel antibiotica. Het gebruik van antibiotica in de Nederlandse gezondheidszorg neemt langzaam toe over de jaren, maar in de veehouderij in Nederland is het antibioticagebruik een van de hoogste ter wereld. De megastallen dragen hier zeker aan bij, want hierin is gebruik van antibiotica bijna noodzakelijk gezien de hoge bevolkingsdichtheid. Door het toenemend aanwezig zijn van antibiotica worden de voor antibiotica resistente bacteriën uitgeselecteerd. Deze resistente bacteriën kunnen vervolgens tot infecties leiden waarvoor we weinig tot geen werkzame antibiotica meer over hebben.

Als patiënten resistente bacteriën bij zich dragen bijv. in de neus of in de darm kan gebruik van antibiotica leiden tot een infectie met een antibiotica resistente bacterie in een patiënt of zelfs tot een uitbraak hiervan op een afdeling of in een ziekenhuis. Ik wil hier niet ingaan op uitbraken en mogelijkheden tot preventie, hiervoor is een aparte leerstoel in het Erasmus MC ingesteld, wat ook de omvang van het probleem aangeeft. Wel wil ik u een voorbeeld van het ontstaan van een infectie met een antibiotica resistente bacterie geven. Een man wordt opgenomen voor een buikoperatie, waarna helaas een infectie optreedt. Deze patiënt wordt behandeld met antibiotica maar belandt toch op de intensive care. Hij komt aan de beademing en krijgt medicatie via een infuus. Op de intensive care krijgt hij weer koorts en blijkt er sprake te zijn van



Figuur 3: Percentage resistentie van alle ingestuurde kweken in verschillende jaren in het Erasmus MC.

een infectie met een methiciline resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) in het bloed. Bij deze patiënt kon de infectie nog goed behandeld worden met vancomycine, maar patiënt had ook kunnen overlijden als deze bacterie een hartklepinfectie had gegeven. De man blijkt een zeeman uit Azië te zijn. Inmiddels is duidelijk dat 9% van de in het Havenziekenhuis in Rotterdam behandelde zeelieden van buitenlandse afkomst MRSA bij zich draagt (dit wordt binnenkort gepubliceerd). Een ander voorbeeld is een patiënt opgenomen na een ongeluk in India. Na operatie ontstond een infectie met een *Klebsiella pneumoniae* die ongevoelig was voor alle gangbare antibiotica. In India zijn deze ongevoelige bacteriën gevonden in rioolwater en dus wijdverbreid. De beide patiënten illustreren dat toename van infecties met voor antibiotica resistente bacteriën wereldwijd groter is dan in Nederland, maar ook hier neemt het probleem snel toe. Ter illustratie toon ik hier de toename van antibiotica resistente *E.coli* in het Erasmus MC.

Aangezien antibiotica essentieel zijn in de behandeling van infectieziekten, wil ik bij het aanvaarden van deze leerstoel aangeven wat mogelijkheden binnen onderzoek, onderwijs en patiëntenzorg in het Erasmus MC zijn om antibiotica als een wondermiddel te behouden en niet total loss te moeten verklaren.

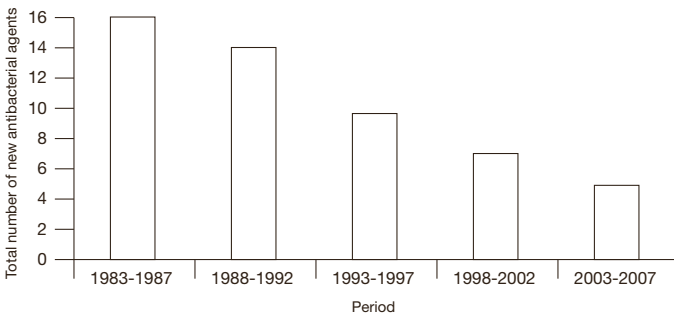


## Onderzoek

Mogelijkheden om infecties te kunnen blijven bestrijden zijn onder andere beter gebruik van al bestaande antibiotica, nieuwe antibiotica, en gebruik van alternatieve middelen in plaats van of toegevoegd aan antibiotica.

### Beter gebruik van reeds bestaande antibiotica.

Ontwikkeling van nieuwe antibiotica gaat langzaam. Bijgaand wordt getoond hoe weinig nieuwe antibiotica momenteel in ontwikkeling zijn; nog 16 in de jaren 80 tot maar 5 in de jaren 2000.



Figuur 4: Development of antibiotics. Bron: CID2008;46:155.

Hiervoor zijn diverse redenen van medisch technische en commerciële aard aan te voeren. Maar wat de reden ook is, gezien de geringe aanvoer is het belangrijk dat we op de juiste wijze omgaan met de antibiotica die we momenteel tot onze beschikking hebben. Op dit moment is de behandeling van een patiënt waarbij gevreesd wordt voor een bacteriëmie, ook wel bloedvergiftiging genoemd om te beginnen met een breed spectrum antibioticum dat is gericht tegen heel veel bacteriën en dan later als de verwekker bekend is te versmallen naar een meer specifiek antibioticum. Nu zult u zeggen waarom niet gewoon doorgaan met het brede antibioticum. Het probleem is resistentie vorming dat meer optreedt bij gebruik van dergelijke breed spectrum antibiotica.

Een bijkomend probleem is, ook in Nederland, dat zelfs de brede initieel gebruikte antibiotica in ongeveer 30% van de patiënten niet optimaal werkzaam zijn, dit is in zowel Maastricht als in Rotterdam aangetoond. Na bepaling van resistentie kunnen antibiotica worden aangepast, maar een kweek van bacteriën en het bepalen van de resistentie duurt gemiddeld 40 uur. Door moleculair diagnostische methoden kan de bacterie eerder worden geïdentificeerd en de gevoeligheid bepaald. Onderzoek van Judith Beuving heeft aangetoond dat met een bepaalde techniek, PCR, de resistentie na een positieve bloedkweek 16 uur eerder bepaald is dan met de gewone conventionele

methoden. Hierdoor kan de antibiotische therapie eerder versmald worden. Nog mooier is het als direct in bloed, dus zonder kweek kan worden aangetoond of en welke bacterie de infectie veroorzaakt. Helaas is het aantonen van resistentie met deze methoden nog niet mogelijk. De test van Judith Beuving is momenteel de snelste mogelijkheid om de antibiotische therapie aan te passen.

Een andere reden waarom bacteriën of virussen resistent worden tegen antimicrobiële middelen is als de concentratie van het antibioticum in het bloed te laag is om de bacterie te doden zodat de bacterie toch kan gaan groeien. Resistente bacteriën worden dan uitgeselecteerd en kunnen zich verder vermenigvuldigen. Het is inmiddels aangetoond dat de MIC (de minimale concentratie waarbij de groei van de bacterie wordt geremd) de laatste jaren bij veel bacteriën aan het toenemen is. Optimale effectiviteit van antibiotica wordt bereikt als de bloedconcentratie van het antibioticum een aantal malen hoger is dan de MIC. Promovendus Michiel Haeseker heeft in samenwerking met de afdelingen microbiologie en farmacie in Maastricht aangetoond dat voor 2 veel gebruikt antibiotica, namelijk ciprofloxacine en amoxicilline clavulaanzuur de huidige dosering antibiotica bij de toenemende MICs van Gram-negatieve bacteriën niet meer voldoende lijkt. Met simulatie modellen, waarin het effect van het antibioticum bij verschillende doseringen wordt nagebootst, toont hij aan dat dosisverhoging nog steeds kan resulteren in een adequate verhouding tussen concentratie en MIC. Tot nieuwe middelen op de markt komen is verhoging van dosering een optie, als het niet vaker optreden van bijwerkingen dit mogelijk maakt.

Optreden van bijwerkingen verschilt van persoon tot persoon en sommigen zijn hiervoor meer gevoelig dan anderen. Bijwerkingen lijken deels voorspelbaar bijv. omdat sommige personen aangeboren veranderingen hebben in het gen dat afbraak van de geneesmiddelen versnelt of vertraagt. Bij behandeling voor tuberculose zijn de snelle en trage omzetter voor isoniazide, een middel tegen tuberculose, al decaden bekend. Voor ons onderzoek op dit gebied wil ik een klein uitstapje maken naar de virussen. In samenwerking met Jorgen Bierau en Jaap Bakker van de afdeling metabole genetica en afdeling Infectieziekten uit het MUMC en Rob de Knecht van de afdeling hepatologie van het EMC onderzoekt Chantal Peltenburg de invloed van een bepaald enzym, ITPase, op het optreden van bijwerkingen van behandeling van 2 virussen, HIV en Hepatitis C. Het blijkt dat HIV+ patiënten die het oude middel ddI gebruiken en een lage ITPase activiteit hebben veel minder last van bijwerkingen hebben. Omdat ddI nog weinig wordt gebruikt onderzoekt zij momenteel de invloed van ITPase activiteit op bijwerkingen van nieuwere HIV medicatie als tenofovir en abacavir. Bij hepatitis C vermindert het optreden van bloedarmoede de effectiviteit van de behandeling met ribavirine en PEG-interferon alpha. Ook hier speelt activiteit van ITPase een rol. Het mechanisme moet gezocht worden in de gebruikte medicatie die lijkt op de stof die ITPase normaal omzet, dit onderzoeken we op dit moment nog verder.

Metten van spiegels en vermijden van bijwerkingen zijn overbodige zorgen als de patiënt zijn/haar medicatie slecht inneemt. In samenwerking met diverse partijen in Nederland, waaronder de GGD Rotterdam zoekt Ines Brito uit welke methode of combinatie van methoden het meest geschikt is om bij patiënten met een chronische ziekte zoals HIV therapietrouw te bevorderen. Zij onderzoekt een gevoelige manier om depressie vast te stellen en het effect van begeleiding door een mede patiënt, gezamenlijk medisch consult en medicatie inname onder toezicht. Resultaten van dit onderzoek kunnen helpen het effect van de huidige middelen tegen infecties te behouden.

Samenvattend wordt er onderzoek gedaan naar beter gebruik van reeds bestaande antibiotica door snellere diagnostiek naar de antibiotische gevoeligheid van bacteriën, optimale bloedconcentratie van antibiotica, verminderen van bijwerkingen en betere therapietrouw.

### **Gebruik van nieuwe antibiotica**

**I**s ontwikkeling van nieuwe antibiotica het antwoord op de toenemende resistentie? Nieuw op de markt komende antibiotica betreffen vaak veranderingen in bestaande antibiotica waardoor het antibacteriële spectrum wordt vergroot of toediening makkelijker wordt. Andere nieuwe antibiotica hebben een nog niet gebruikt werkingsmechanisme. In beide gevallen wordt resistentie na kortere of langere tijd beschreven zoals bij nieuwere chinolones of bij bijv. linezolid en daptomycine. Momenteel worden ook oudere antibiotica zoals colistine en fosfomycine vaker gebruikt. Omdat er nog weinig resistentie tegen deze “oude” middelen is, worden de vaker optredende bijwerkingen geaccepteerd. Op dit moment is er grote behoefte aan nieuwe antibiotica, maar dient gebruik hiervan onder strikte condities te gebeuren om het tijdstip van optreden van resistentie te vertragen. Er lijken dus niet op korte termijn nieuwe antibiotica op de markt te komen. Dit betekent dat we in de huidige situatie open moeten staan voor alternatieven.

### **Alternatieven voor antibiotica**

**A**l langer worden alternatieven voor antibiotica gebruikt. Ik denk bijvoorbeeld aan de gesneden ui die mijn oma op het nachtkastje legde of een knoflookteentje in de neus van onze kinderen door de Russische oppas bij koorts en griepachtige verschijnselen. Ook in wetenschappelijk onderzoek zijn minder voor de hand liggende theorieën uitgebreid getest. Zo is het gebruik van honing om wondinfecties te behandelen in opkomst. Op gebied van ernstige infecties is in het toonaangevende blad *The Lancet* een studie naar het effect van gebed op genezing van een bacteriëmie verschenen. Er werd geloot of de naam van een patiënt wel of niet werd doorgegeven aan mensen die patiënt verder niet kenden en voor de patiënt bedden. Diegenen waarvoor werd gebeden hadden geen betere overleving, maar wel een korter verblijf in het ziekenhuis. Hoewel er methodologisch wel wat op dit onderzoek valt aan te merken illustreert het dat een brede blik op alternatieven voor antibiotica kansen biedt.

Een ander vaker bestudeerd alternatief om infecties te behandelen of te genezen is het gebruik van zogenaamde probiotica. Dit betekent letterlijk “voor het leven”; het zijn levende micro-organismen die gezondheidsvoordeel geven aan degene aan wie ze worden toegediend, mits in adequate hoeveelheid. Probiotica werden door Guy Oudhuis, recent gepromoveerd, in een intensive care setting onderzocht. Op de intensive care komen vaak ernstige infecties voor bij de patiënten. Deze infecties leiden tot een langere opname duur, meer kosten en ook meer risico op overlijden. Preventie van dergelijke infecties kan dus veel leed en kosten besparen. In Nederland wordt al langer gebruik gemaakt van antibiotica profylaxe op de intensive care om dergelijke infecties te voorkomen. Op de intensive cares van het MUMC en het Atrium MC in Heerlen heeft Guy Oudhuis niet kunnen aantonen dat lactobacillen net zo goed werkzaam zijn als antibiotica in het voorkomen van infecties. In 2008 werd in Utrecht een studie gedaan met lactobacillen bij patiënten met een alveesklontsteking. Tot veler verrassing was er oversterfte bij de patiënten die lactobacillen kregen: het adagium baat het niet dan schaadt het niet leek voor probiotica niet op te gaan. In tegenstelling tot de Utrechtse studie vonden wij geen hoger risico op overlijden in de groep die lactobacillen gebruikte. Het gebruik van probiotica bij behandeling en preventie van infecties verdient nader onderzoek.

Een andere invalshoek is gebruik van middelen om de werking van bestaande antibiotica te verbeteren. Een voorbeeld hiervan is gebruik van probenicide dat door remming van excretie via de nier de spiegels van beta-lactams in het bloed kan verhogen. Recent is in het lab van Irma Bakker-Woudenberg aangetoond dat de effectiviteit van tuberculostatica vergroot wordt door het gebruik van effluxpomp remmers, medicijnen die verhinderen dat het antibioticum uit de cel wordt gepompt. Hannelore Bax onderzoekt behandeling van infecties met atypische mycobacteriën. Hiertoe test zij antibiotica die tot nu toe niet regulier gebruikt worden in de behandeling van deze bacteriën. Dit onderzoek wordt in samenwerking met het optical imaging centrum van de Erasmus MC verricht. Met oude technieken als mycobacteriële kweek, geavanceerde labelings technieken, celkweek en geavanceerde optical imaging hopen we de behandeling van deze infecties, die vooral bij patiënten met afweerstoornissen voorkomen, in de toekomst te kunnen verbeteren.

Het onderzoek binnen de infectieziekten is bij uitstek translationeel, ook op gebied van antibiotica resistentie. Ontwikkelingen vanuit basaal onderzoek worden toegepast in de kliniek en daarna weer in het laboratorium aangepast. Ik hoop u mogelijkheden getoond te hebben om in de toekomst infecties te kunnen blijven bestrijden ondanks toenemende antibiotica resistentie.



## Onderwijs/Opleiding

De toename van antibiotica resistentie en van patiënten met een afweer stoornis door medicatie, transplantatie of infecties zoals HIV vraagt een gedegen opleiding in de infectieziekten van vrijwel alle specialisaties binnen de geneeskunde. De opleiding tot internist-infectioloog in het Erasmus MC biedt door het scala aan patiënten en makkelijke toegang tot specialismen als de bacteriologie, mycologie, parasitologie, virologie en immunologie een uitgelezen achtergrond. De tijd dat de academie als een eiland kon fungeren is allang voorbij en de veranderende infectieziekten, antibiotische resistentie en patiëntenpopulatie betekent een andere plaatsbepaling voor de derde lijns infectieziekten. Antibiotische resistentie in het ziekenhuis kan niet los worden gezien van behandeling van infectieziekten in de eerste lijn in Nederland en van behandeling buiten Nederland. Dit betekent dat infectieziekten onderwijs zich niet dient te beperken tot die aan medisch specialisten in het ziekenhuis maar uitgebreid moet worden naar daar buiten. Een van de initiatieven in het Erasmus MC is de, in samenwerking met de virologie, immunologie en microbiologie, mede door Jan Nouwen opgezette en succesvolle master "Infectious Diseases and Immunity" waar studenten vanuit de gehele wereld naar toe komen voor een opleiding tot onderzoeker. Verdergaande globalisering noopt ons tot het geven van onderwijs en opleiding aan partijen buiten het ziekenhuis en het geven van onderwijs waarin de wereld om ons heen wordt meegenomen. Dit is mede de reden geweest een polikliniek voor reizigers met een afweer stoornis op te zetten. Ook voor onze fellows heeft deze expositie aan wereld wijd voorkomende ziektes en advisering van reizigers met een gestoorde afweer een duidelijke meerwaarde. In de toekomst zal onderwijs in de Infectieziekten niet alleen meer binnen het ziekenhuis kunnen plaatsvinden en zullen dergelijke initiatieven meer en meer ontplooid moeten worden.



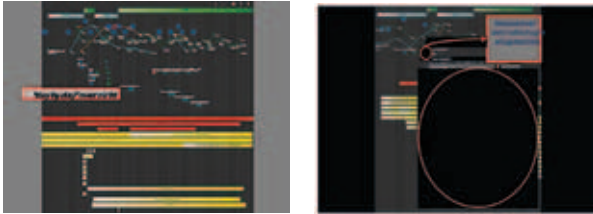
## Patientenzorg

In Nederland houden veel beroepsgroepen zich bezig met bestrijding van infectieziekten. Buiten het zieken huis is de GGD betrokken bij infectieziekten binnen het kader van de volksgezondheid, en de huisarts bij behandeling van patiënten, met infecties. Binnen het ziekenhuis zijn van oudsher medisch microbiologen werkzaam. Zij houden zich bezig met het aantonen van bacteriën, schimmels en parasieten met steeds verder ontwikkelende en innovatieve technieken en zij bepalen van antibiotische resistentie wat zoals betoogd van essentieel belang is. Daarnaast geven zij adviezen over behandeling van patiënten. Virologen doen hetzelfde op het gebied van virussen. Er is veel overlap met het werkteerein van de internist- infectiologen en dat van virologen en microbiologen. Internist-infectiologen behandelen patiënten met infectieziekten op de poliklinieken in de kliniek, en worden in consult gevraagd voor bij in het ziekenhuis opgenomen patiënten met een verdenking op een infectieziekte voor het stellen van een diagnose of inzetten van behandeling. Het moge duidelijk zijn dat hoewel de setting van werken verschilt (het laboratorium voor microbiologen, de kliniek en polikliniek voor infectiologen) evenals de ingang van de meeste consulten (micro-organisme versus patiënt), samenwerking tussen beide specialismen zeer intensief moet zijn om tot een optimaal behandelingsresultaat te kunnen komen. In het Erasmus MC is deze samenwerking zeer intensief. Dit is een unieke situatie in Nederland, en deze intensieve samenwerking resulteert in optimale behandeling van infecties bij de vele patiënten opgenomen in het Erasmus MC. De patiënten populatie van het Erasmus MC omvat een groot aantal patiënten met een gestoorde afweer. Bij behandeling van infecties is afweer van groot belang. Dit blijkt bijvoorbeeld uit het feit dat sommige infecties zoals met atypische mycobacteriën, maar ook met pneumocystis jiroveci of toxoplasma, vrijwel alleen voorkomen bij patiënten met gestoorde afweer. Daarnaast zijn minder ernstige afwijkingen in de afweer bepalend voor het beloop van een infectie. Dit hebben wij bijv. aangetoond bij patiënten met een legionella infectie, de veteranen ziekte. In haar proefschrift dat gaat over de uitbraak van Legionella op de Westfriese Flora in Bovenkarspel, beschrijft Kamilla Lettinga dat patiënten met een ernstig verlopende Legionella ziekte slechter in staat zijn interferon gamma aan te maken in vergelijking met mensen die contact hadden met legionella maar die niet ziek waren geworden. Het feit dat de afweer response zo belangrijk is in het beloop van infecties, wordt weerspiegeld in de vaak ernstiger verlopende “gewone” infecties bij patiënten met een verminderde afweer zoals HIV positieve patiënten of patiënten die medicatie gebruiken die de afweer verminderen.

### Antibiotic stewardship

Toenemende resistentie tegen antibiotica maakt start van de juiste antibiotische therapie steeds meer afhankelijk van patiënt specifieke factoren. Het belang van een goede anamnese voor een internist is al in veel oraties benoemd en ook dat dit voor een internist-infectioloog in overtreffende trap geldt. Ik wil graag even terugkomen op de eerder genoemde patiënten. Als bij de zeeman uit Azië, die MRSA bij zich droeg,

vooraf was gevraagd naar zijn werkzaamheden, was waarschijnlijk gestart met antibiotica tegen de MRSA en had de bloedstroominfectie minder ernstig kunnen verlopen of misschien geheel voorkomen kunnen worden. De tweede patiënt met een wondinfectie toont aan dat hoe belangrijk het is een reis anamnese af te nemen. Andere factoren die de keuze en/of de dosering van antibiotica kunnen bepalen zijn het bestaan van co-morbide condities zoals nierinsufficiëntie, leveraandoeningen en gebruik van comedicaatie. Toenemende antibiotica resistentie maakt ook dat de keuze niet gewoon breed moet zijn. Als voorbeeld geef ik u de blind ingezette behandeling bij een (op dat moment onbekende) legionella uitbraak. In Nederland (Bovenkarspel) werden patiënten behandeld voor een longontsteking met amoxicilline hooguit met de toevoeging van clavulaanzuur terwijl in Spanje (Murcia), patiënten imipenem, ciprofloxacine en gentamycine kregen. In Spanje is veel meer antibiotica resistentie dan in Nederland. Overigens was de mortaliteit van de legionella uitbraak in Nederland hoger dan in Spanje, waarbij niet duidelijk is of dit alleen door ander antibiotica gebruik kwam. Dit maakt echter wel duidelijk dat keuze van antibiotica in toenemende mate per individuele patiënt bepaald moet worden i.p.v. een algemene richtlijn voor alle patiënten. Dit vragen van medisch specialisten voor wie antibioticagebruik niet de core business is, is veel gevraagd. Daarom heeft de Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB) in juni 2012 de aanbeveling gedaan om in elk ziekenhuis een Antibiotic Stewardship Team ([www.swab.nl](http://www.swab.nl)) aan te stellen. De Inspectie van Volksgezondheid zal dit advies opvolgen en in 2014 zou elk Nederlands ziekenhuis een AST moeten hebben. Om in ieder ziekenhuis antibiotica alleen door in infectieziekten gespecialiseerde artsen te laten voorschrijven is een kostbare zaak. Gebruik van een computer assisted decision support model met een algoritme voor de juiste keuze en dosering van antibiotica zou een prachtige oplossing kunnen zijn. Hier wordt in het Erasmus MC hard aan gewerkt door de ICT groep onder leiding van Roel Verkooijen en hier ziet u wat nu al mogelijk is om aan gegevens bij elkaar te brengen met 1 druk op de knop. Bovenaan staan afdeling, daaronder temperatuur en andere infectieparameters, kweken en gebruikte medicatie. Door inzoomen kan nadere informatie worden getoond, zoals hier de antibiotica resistentie. Door verschillende algoritmes in te stellen kan het systeem aangeven dat een infectieus probleem waarschijnlijk is en er actie ondernomen dient te worden. We proberen nu een programma te ontwikkelen waarin deze data worden meegenomen om tot een elektronische vorm van antibiotic stewardship te komen en deze landelijk uit te rollen in samenwerking met de SWAB.



---

Figuur 5: Voorbeeld van mogelijkheden van infectiesurveillance met behulp van gespecialiseerde programma's (met dank aan R. Verkooijen).

Dames en heren,

Ik hoop dat ik u in dit betoog duidelijk heb kunnen maken dat infectieziekten de komende jaren een prominente rol zullen spelen binnen de Nederlandse gezondheidszorg. Infecties door bacteriën die verminderd of niet gevoelig zijn voor antibiotica komen meer en meer voor. Dit moet nog meer een speerpunt worden in onderzoek, onderwijs en patiëntenzorg binnen het Erasmus MC. Het doel is om antibiotica als wondermiddel voor behandeling van infecties te kunnen behouden en niet total loss te moeten verklaren.



## Dankwoord

**A**n het eind van deze oratie wil ik graag een aantal mensen bedanken.

Allereerst wil ik de RvB van het Erasmus MC, het college van bestuur en de Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen en de decaan de Hooggeleerde Huib Pols voor zijn rol vanaf het begin bij mijn benoeming op de eerste leerstoel infectieziekten van het Erasmus MC.

Om dokter te worden zijn rolmodellen onontbeerlijk en ik heb erg veel geleerd van de Hooggeleerde Peter Speelman. Beste Peter, jouw grote en oprechte interesse in mensen: patiënten, studenten, collegae en anderen gecombineerd met een enorme kennis van de infectieziekten maken je een uitstekende dokter, rolmodel en mentor. Mijn interesse in de Infectieziekten is door jou geïnitieerd en ontwikkeld en op cruciale momenten was je altijd bereid je visie te geven of het nu om patiënten ging of meer carrière technische zaken. Mede dank zij jou sta ik hier in Rotterdam.

In 1992 begonnen met de opleiding tot longarts, heb ik deze toch vrij snel ingeruild voor die tot internist. Hooggeleerde Bert Arisz ben ik nog steeds dankbaar voor het vergemakkelijken van de overstap. Samen met de Hooggeleerden Vreeken en Briet en vele andere internisten in het AMC heeft hij een uitstekende basis gelegd voor mijn kennis van de Interne Geneeskunde.

Mijn onderzoeksloopbaan ben ik begonnen in het Koninklijk Instituut voor de Tropen onder nauwe begeleiding van zeergeleerde Arend Kolk. Het ontwikkelen van een serologische test voor tuberculose was en is niet haalbaar gebleken, maar ik enorm veel van geleerd. Arend, als bevlogen wetenschapper lijkt je het zoeken naar goede onderzoeksmethoden en bewijzen voor een hypothese misschien nog wel leuker te vinden dan het uiteindelijke resultaat. Een belangrijke les in de wetenschap. Na mijn promotie kon ik , nog tijdens de opleiding tot internist, terecht op het Infectieziekten Lab van Hooggeleerde Tom van der Poll, die plezier in de wetenschap op nr.1 heeft staan en dat altijd uitdraagt. Het schrijven van artikelen kan je heel goed op anderen overbrengen en ik heb er veel van geleerd.

Na mijn opleiding ben ik in Maastricht gaan werken als internist-infectioloog bij de afdeling medische microbiologie o.l.v. de Hooggeleerde Cathrien Bruggeman. Hier kreeg ik de kans een nieuwe richting in te slaan met meer patiënt gericht onderzoek en met de ontwikkeling van onderwijs en opleiding. Het was best eng voor een jonge klare om op het ochtendrapport als reden voor het voorschrijven van antibiotica te horen dat dat was "omdat Annelies het zegt". Beste Cathrien, ik dank jou en de staf microbiologie, interne geneeskunde, Selwyn Lowe en Astrid Oude Lashof, mijn infectiemaatjes, en Jolanda en Ron voor het vertrouwen.

In het Erasmus MC wil ik Hooggeleerde Ernst Kuipers danken voor zijn grote steun, altijd luisterend oor in alle drukte en zijn vertrouwen vanaf mijn eerste moment in het ziekenhuis. De leden van de sector Infectieziekten, Jan, Karin, Dorine, Machteld, Bart, Hannelore en Ineke, wil ik bedanken voor hun collegialiteit en bereidheid tot verder bouwen in goede en soms wat mindere tijden. Dat we maar veel megalomane doelen mogen blijven stellen! De Hooggeleerde Henri Verbrugh wil ik danken voor de mogelijkheid grensverleggend te werken door zijn kennis en visie op het gebied van infectieziekten. De stafleden van de medische microbiologie voor de samenwerking op alle gebieden, patientenzorg, onderzoek en gezelligheid. De hooggeleerde Ab Osterhaus voor de steun en samenwerking.

Mijn ouders zijn hier vandaag beiden aanwezig en hen wil ik danken voor alle kansen die ze me boden en uiteraard ook voor de toga waarin ik hier trots sta. Samen met Karen en Pauly heb ik een heel fijne jeugd gehad en alle mogelijkheden kunnen benutten. Mijn schoonouders wil ik bedanken voor hun niet aflatende inspanningen het leven mooier te maken. Onder meer kon ik dankzij hen mijn horizon verbreden in Indonesie en Amerika.

Tot slot, lieve Emmy en Peter, jullie hebben je hele leven niets anders gezien dan een hardwerkende moeder. Ik vind het fijn te merken dat we jullie goed getraind hebben in het geven van sociaal wenselijke antwoorden. De opmerking dat jullie liever een hardwerkende moeder hebben die thuis wat minder maar wel gezellig aanwezig is en dat ik zonder werk maar chagrijnig thuis zou zitten, heb ik vaak in gedachten herhaald. Dank daarvoor. Peter, je bent mijn maatje en lief en dat al 30 jaar, je steun is ook vandaag duidelijk tot uiting gekomen.

Ik heb gezegd.









*Deze publicatie betreft een oratie aan  
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 978-94-914-6206-1

